GESCHICHTE
DES
IKTERUS CATARRHALIS.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
K. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
VORGELEGT VON

HANS DÖRFLER
AUS
SEIGENDORF.

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG 9. DEZEMBER 1912.

ACAD. LUDOVIC. BIBL.

BAMBERG
DRUCK VON J. M. REINDL
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Prof. Dr. Kretz.**

Die vor Virchow allgemein herrschende Ansicht bezüglich der Entstehung des Ikterus catarrhalis war die, daß es im Anschluß an einen Duodenal- oder Gastroduodenalkatarrh zum Fortschreiten des katarrhalischen Prozesses auf die Schleimhaut der Gallengänge komme; die hieraus folgende Schwellung der Schleimhaut der Gallenwege oder die Anhäufung von Sekretmassen in denselben bilde ein mechanisches Hindernis für den Gallenabfluß, das weiterhin durch Stauung der Galle den Uebertritt derselben in die Körpersäfte verursache. Andererseits nahm man dann, wenn man nichts fand, was für eine derartige Affektion der Gallenwege sprach, keinen Ikterus catarrhalis an. Fand man kein mechanisches Hindernis für den Gallenabfluss, sei es, daß sich der Ductus choledochus vom Darm aus mit der Sonde durchgängig erwies, oder daß bei Druck auf die Gallenblase Galle aus der Mündungsstelle des Ductus choledochus floß, oder daß der letztere keinen Schleimpfropf oder sonst ein intracaniculäres festes oder zähes Produkt enthielt, so war man ohne weiteres geneigt, die Ursache des Ikterus ausserhalb der Leber zu suchen; man glaubte dann, daß derselbe ohne jede Mitwirkung der Leber allein durch krankhafte Veränderung des Blutes zustande gekommen sei und zwar durch Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff innerhalb der Blutbahn.

Virchow hat nun demgegenüber darauf verwiesen, daß es nicht angängig sei, den kadaverösen Zustand des Choledochus überhaupt zum Maßstab für den vitalen zu nehmen, da katarrhalische Zustände der Schleimhäute mit dem Tode Veränderungen eingehen, durch welche das Ver-

halten dieser Teile während des Lebens fast unkenntlich wird; er zieht das Verhalten der Conjunktiva oculi vor und nach dem Tode in Vergleich: von während des Lebens bestandener Rötung und Schwellung sei fast nichts mehr an der Leiche zu sehen; das Gleiche finde man auch an den Schleimhäuten der Nase, des Rachens und Kehlkopfes, das Gleiche müsse man folglich auch für den Ductus choledochus gelten lassen.

Weiterhin wendet sich Virchow gegen die Verbreitung des Darmkatarrhs auf die Schleimhaut der Gallenwege. Wenn er das Vorkommen solcher Katarrhe auch nicht bestreitet, so spricht er ihnen doch die Entstehung des Ikterus ab. Er legt bei der Beurteilung der Frage, wodurch beim Ikterus catarrhalis die Behinderung des Gallenabflusses zustande kommt, den Nachdruck nicht sowohl auf die Beschaffenheit der Gallenwege, als auf die der Mündungsstelle des Choledochus oder wie Virchow sagt, der Portio intestinalis Ductus choledochi. Die Veränderungen derselben erkennt man nach Virchow an dreierlei Zeichen: 1.) einer gewissen Schwellung des Gewebes (Sukkulenz, Oedem, Hyperämie und Hämorrhagie); 2.) der Anwesenheit eines weißlichen Pfropfes in dem Canal der Portio intestinalis Ductus choledochi (bestehend aus Schleim und Epithelien). Der weiße Pfropf bedeute, daß Galle hier nicht mehr durchgegangen sei; 3.) der plötzlichen Erweiterung und galligen Färbung des ganzen übrigen Ductus choledochus bei Engigkeit und fast farblosem Zustand der Schleimhaut der Portio intestinalis.

Darnach steht es für Virchow fest, „daß Ikterus catarrhalis soviel bedeutet als Katarrh der Portio intestinalis Ductus choledochi.“ Allerdings sei bei Aufsuchung dieser Zustände, auf die an der Leiche stattfindenden Veränderungen Rücksicht zu nehmen. Bezüglich des zweiten Punktes, der Verstopfung der Mündungsstelle des Ductus choledochus durch einen Schleimpfropf hält Virchow für den Abfluß oder die Stauung der Galle besonders die Größe des Sekretionsdrucks der Galle für maßgebend.

Virchow rechnet zur Kategorie des Ikterus catarrhalis auch den Ikterus neonatorum, den Ikterus bei Typhus, Pyämie und Phosphorvergiftung, da bei allen diesen Formen die auf Grund einer gleichzeitigen Duodenitis erfolgende Verstopfung des Ductus coledochus durch einen Schleimpfropf die Ursache des Ikterus sei.

Im Einklang mit den Anschauungen Virchows waren die Befunde Heidenhains über die Größe des Sekretionsdrucks der Galle. Dieser fand denselben bei Meerschweinchen 200 mm Wasser groß. Darnach also genügen nur geringe Widerstände in den Gallenwegen, wie ein aus Schleim und Epithelien bestehender Schleimpfropf es ist, um der Galle den Abfluß zu versperren. Leyden und viele andere Autoren betrachten den von Heidenhain festgestellten geringen Sekretionsdruck der Galle als eine Stütze für die Anschauungen Virchows. Leyden und Munk fanden nach experimentell durch Phosphorvergiftung an Tieren erzeugten Ikterus im Harn Gallensäuren; der Darm war in großer Ausdehnung acholisch; die Gallenblase zeigte sich strotzend mit Galle gefüllt, die Leber war ikterisch und trotzdem war post mortem das Hindernis für die Entleerung der Galle so gering, daß bei leichtestem Druck auf die Gallenblase die Galle in den Darm austrat; daraus schlossen sie, daß der bei dieser Vergiftung auftretende Ikterus ein katarrhalischer sei, bedingt durch eine Duodenitis und weiterhin wollen sie damit die Ansicht Virchows beweisen, daß während des Lebens bestandene Hindernisse nach dem Tode vollständig verschwinden können.

Das Auffinden der von Virchow angegebenen Symptome erwies sich aber bald als sehr schwierig. Oft fehlte die plötzliche Erweiterung und gallige Färbung des übrigen Ductus choledochus bei Engigkeit und fast farblosem Zustand der Mündungsstelle desselben, namentlich vermißte man häufig die Erweiterung und gallige Färbung der oberen Abschnitte des Ductus choledochus und des hepaticus, oft fehlte der Schleimpfropf und es war doch Ikterus vorhanden und dabei waren die Gallenwege nicht ausgedehnt, enthielten

nur farblosen Schleim, oft war gleichzeitig auch der Darminhalt ganz acholisch. Diese Zustände fand Wyss auch bei Ikterus, der im Gefolge von Phosphorvergiftung auftrat. Durch den Nachweis von Gallensäuren im Harn bestätigte er die Ansicht Virchows und Leydens vom hepatogenen Ursprung des Ikterus. Um nun zu sehen, ob derselbe durch einen Verschluß der Portio intestinalis zustande komme, vergiftete er einen Hund erst nach Anlegung einer Gallenfistel mit Phosphor. Dabei beobachtete er, daß die Galle während des Ikterus nicht ständig abfloß und daß sie reichlich mit Schleim vermischt war. Für das Auftreten des Ikterus war es gleichgültig, ob der Ductus choledochus unterbunden oder frei war. Daraus schloß Wyss, daß das ursächliche Moment beim Ikterus catarrhalis nicht auf einer Verstopfung der Mündungsstelle des Ductus choledochus, sondern auf einer katarrhalischen Affektion der Schleimhaut der Gallenwege beruht, auf Grund deren es zur Anhäufung von zähem, die Gallengänge schwer passierbaren Schleim kommt, der schließlich eine vollständige Verstopfung der Gallengänge und damit eine Stauung der Galle verursacht. Den Umstand, daß in einem Teil der Fälle von Ikterus catarrhalis die Gallengänge mit Galle überfüllt und ausgedehnt, in einem anderen Teil vollständig frei von Galle sind, erklärt Wyss folgendermassen: In ersterem Fall ist nur ein Teil der in die großen Gallenwege führenden Gallengänge verstopft, durch die übrigen fließt ungehindert Galle und diese kann sich durch eine etwa bestehende Schwellung der Mündungsstelle des Ductus choledochus stauen, in letzterem Falle sind sämtliche in den Ductus hepaticus führenden Gallenwege durch den in ihnen aufgehäuften Schleim für die sezernierte Galle undurchgängig; daher können auch die unteren Abschnitte der Gallenwege, falls sich die in denselben vorhanden gewesene Galle vor Eintritt des Ikterus in den Darm entleert hat, keine Galle mehr enthalten. Wyss hat jedenfalls durch diese Untersuchungen bewiesen, daß der Ikterus bei Phosphorvergiftung kein Ikterus catarrhalis im Sinne Virchows ist, d. h. verursacht durch eine im Anschluß an eine Duodenitis

entstandene Verschwellung der Mündungsstelle des Ductus choledochus. Ob Wyss den Ikterus bei Phosphorvergiftung mit Recht einen catarrhalischen Ikterus nennt und ob er die Schleimanhäufung in den Gallenwegen mit Recht als die eigentliche Ursache des Ikterus bei Phosphorvergiftung hinstellt, werden wir später sehen. Bevor wir nun weiter auf das Wesen und die Entstehungsweise des Ikterus catarrhalis eingehen, halten wir es für angebracht, in Kürze den allmählichen Werdegang von der Lehre des Ikterus zu verfolgen, da dieser erst klareres Licht auch über den Ikterus catarrhalis gebracht hat.

Für das Zustandekommen des Ikterus hielt man zwei Möglichkeiten gegeben: Es kann Ikterus entstehen dadurch, daß der Gallenabfluß aus den großen Gallengängen gehindert ist, wodurch es zur Stauung der Galle kommt, deshalb nannte man diesen Ikterus Stauungsikterus, oder auch, weil unter dem Druck der gestauten Galle die von den Leberzellen weiterhin sezernierte Galle gezwungen ist, sich einen Weg in die Körpersäfte zu suchen, Resorptionsikterus, oder schließlich, weil die in die Körpersäfte übergeführte Galle vorher in der Leber gebildet wurde, hepatogenen Ikterus. Dazu rechnete man die Fälle, bei denen es infolge eines mechanischen Hindernisses in den großen Ausführungsgängen der Gallenwege zu Ikterus kommt; als solche Hindernisse galten Gallensteine, Schleimpfröpfe, Geschwüre und Narben sowie Tumoren. Bei denjenigen Fällen von Ikterus, bei denen man ein mechanisches Hindernis zur Erklärung des Ikterus nicht finden konnte, glaubte man, dieser entstehe durch eine krankhafte Zersetzung des Blutes und sprach dann von Blutikterus oder hämatogenem Ikterus (Virchow). Eine dritte Theorie, nach der es dadurch zu Ikterus kommen soll, daß die Leber die im Blute vorgebildete Galle wegen mangelhafter Sekretionstätigkeit nicht ausscheidet, verwarf schon Frerichs, „da es nie gelungen ist, wesentliche Bestandteile der Galle im Blute überhaupt, sowie in dem der Pfortader insbesondere nachzuweisen". Frerichs selbst stellte allerdings eine neue Theorie über die Entstehung des Ikterus auf, indem

er behauptete, bei gewissen Krankheiten erlitten die aus dem Darm resorbierten Gallensäuren keine vollständige Verbrennung, da manche Krankheitsprozesse „störend in die umsetzenden und oxydierenden Prozesse des Blutes eingreifen", die Gallensäuren würden unter diesen Verhältnissen nur zu Gallenfarbstoff umgewandelt und nicht wie — nach Frerichs — normal vollständig verbrannt. Als solche Krankheiten betrachtete er die putride Infektion, die Pyämie, die Intoxikation durch Schlangenbiss und Chloroform, sowie die Pneumonie. Leyden und Andere haben jedoch nachgewiesen, daß weder eine Umsetzung der Gallensäuren zu Gallenfarbstoff noch eine Verbrennung der Gallensäuren im Blute stattfindet.

Wir haben es also nur noch mit den beiden ersten Theorien über den Ikterus zu tun. Nach der Theorie vom hämatogenen Ikterus wandelt sich das Hämoglobin des Blutes innerhalb der Blutbahn durch krankhafte Vorgänge ohne Vermittlung der Leber in Bilirubin um. Der Ikterus hat also hier nichts mit der Leber zu tun, kommt nur durch abnorme Zersetzung des Blutes zustande. Diese Erklärung wurde, ohne daß man eigentlich Beweise anführen konnte, in all den Fällen herangezogen, wo man im Leben keine Affektion der Leber infolge irgend einer Gallenstauung annehmen konnte, namentlich in den Fällen, wo der Befund an der Leiche keinen Anhaltspunkt für eine Stauung ergab.

Tatsächliche Momente für eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff fand zuerst Virchow. Er fand im Körper von Neugebornen gewisse Metamorphosen des Hämatins, welche denen des Gallenfarbstoffs sehr ähnlich waren. Weiterhin wies er die Analogie des Hämatoidins mit dem Gallenfarbstoff nach und knüpfte an die Möglichkeit einer direkten Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin innerhalb der Blutbahn die Forderung vom Nachweis der Identität des Hämatoidins mit dem Bilirubin. Diesen Beweis erbrachten Zenker, Funke und Valentiner. Einen weiteren Beitrag zur Stütze der Theorie vom hämatogenen Ikterus lieferte Kühne. Nach Injektionen von Gallensäuren sah er

bei Tieren Gallenfarbstoff im Urin auftreten; er glaubte, die Gallensäuren lösten die Blutkörperchen auf und der aus ihnen frei gewordene Blutfarbstoff würde im Blut in Gallenfarbstoff umgewandelt und dieser letztere mit dem Harn ausgeschieden. Virchow nun glaubte aus diesen Befunden schließen zu dürfen, daß Gallenfarbstoff unabhängig von der Leber im Blute entstehen könne und sprach in den Fällen von hämotogenem Ikterus, wenn sich kein hervorragender Ikterus der Leber vorfand und an eine Zerstörung roter Blutkörperchen zu denken war, so bei Pyämie, Ikterus neonatorum, gelbem Fieber und Phosphorvergiftung. Später allerdings stand Virchow diesen Befunden in ihrer Deutung auf den hämatogenen Ikterus sehr skeptisch gegenüber. Ja er geht soweit zu sagen, für ihn schrumpfe die Wahrscheinlichkeit eines hämatogenen Ikterus überaus zusammen. Den Ikterus bei genannten Krankheiten rechnete er denn auch später zum Resorptionsikterus.

Trotz der warnenden Stimme Virchows stellte sich Leyden auf den Standpunkt Kühnes, daß der nach Einwirkung blutkörperchenzerstörender Agentien entstehende Ikterus hämatogenen Ursprungs sei und zählt dazu den Ikterus nach Phosphorvergiftung, nach Aether- und Chloroformnarkose sowie den bei hydrämischen Zuständen auftretenden Ikterus.

Als Beweis für wirkliche Resorption sezernierter Galle hatte man immer gefordert, daß, wenn eine Resorption von Galle stattfindet, man doch auch die spezifischen Produkte der Leberzellen, den Gallenfarbstoff und die Gallensäuren im Blute oder in den Sekreten wiederfinden müsse. Für den Gallenfarbstoff lag die Sache ziemlich einfach, da man an der Gmelin'schen Reaktion einen genügend feinen Nachweis für denselben hatte. Viel schwieriger war es mit dem Nachweis von Gallensäuren. Wenn auch Pettenkofer eine Reaktion zum Nachweis der Gallensäuren fand, so konnte man doch durch diese Probe anfangs keine Spur von Gallensäuren im Harn Ikterischer entdecken; deshalb nahm man an, daß die Gallensäuren innerhalb der Cirkulation verbrannt

würden. Hoppe-Seyler nun gelang der Nachweis von Gallensäuren im Harn Ikterischer zum erstenmal, später stellte er dieselben aus dem Harn auch krystallinisch dar. Hoppe-Seyler wies ferner gegenüber der früheren Anschauung, daß die Gallensäuren normalerweise aus dem Darm resorbiert und im Blute verbrannt würden, nach, daß wenigstens ein Teil derselben unzersetzt durch die Fäces abgeht, und Leyden hat es wahrscheinlich gemacht, daß sämtliche Gallensäuren normalerweise durch die Fäces entleert werden, während beim Ikterus sämtliche resorbierten Gallensäuren mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Anwesenheit oder Nichtanwesenheit nun von Gallensäuren ist nach Leyden das beste Kriterium für die Beurteilung, ob hepatogener oder hämatogener Ikterus vorliegt, da das Vorhandensein von Gallensäuren im ikterischen Harn beweise, daß es sich um Resorption bereits sezernierter Galle handle, und da andererseits die Abwesenheit derselben dafür spreche, daß der bestehende Ikterus nicht infolge Resorption bereits fertig gebildeter Galle, sondern durch Bildung von Gallenfarbstoff innerhalb der Blutbahn aus aufgelöstem Blutfarbstoff entstanden sei. Leyden rechnete auf Grund dessen den Ikterus bei Pyämie, bei gelbem Fieber, bei Herzkrankheiten sowie den Ikterus neonatorum zum hämatogenen Ikterus. Die Diagnose derselben stützte sich also im wesentlichen auf zwei Momente: die Anwesenheit deutlicher Zeichen bestehender Blutzersetzung und die Abwesenheit von Gallensäuren im Harn. Letzteres Moment jedoch verlor bald an Ansehen für die Diagnose des hämatogenen Ikterus, da Naunyn bald nach Leyden in zwei Fällen von nicht mechanischem Ikterus, bei Pyämie, Gallensäuren im Harn nachweisen konnte. Leyden selbst hat später bei Herzfehlerikterus Gallensäuren im Harn nachgewiesen. Damit wurden also diese beiden Formen vom hämatogenen Ikterus abgetrennt.

Mehr Erfolg brachten die Untersuchungen, die darauf gerichtet waren, die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs zu erforschen. Durch die Untersuchungen Virchows und Anderer war jedenfalls bewiesen, daß Bilirubin aus dem

abgestorbenen Blut in den verschiedensten Organen gebildet werden kann. Daß es durch Resorption so geringer Mengen von Gallenfarbstoff nicht zu einem allgemeinen Ikterus kommen könne, war man sich stets klar. Die wichtige Frage, die immer wieder aufgeworfen wurde, war die, ob unter pathologischen Verhältnissen direkt in der Blutbahn eine Überführung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff stattfindet. Zunächst ist allerdings darauf hinzuweisen, daß es auch für die Leber nicht gelungen ist eine direkte Überführung des Hämoglobins in Bilirubin nachzuweisen. Wohl haben die interessanten Untersuchungen Anthens gezeigt, daß die Leberzellen auf rein chemischem Wege — sowohl den lebenden wie auch den zerstörten Zellen steht diese Fähigkeit zu — Hämoglobin zu zerstören vermögen im Gegensatz zu den Milzzellen, die sowohl Hämoglobin zu zerstören, als auch aus dessen Trümmern wieder aufzubauen imstande sind. Das in den Leberzellen nach Auflösung des Hämoglobins enthaltene Pigment gab Eisenreaktion, jedoch keine Gmelin'sche Reaktion. Auch in normalen Leberzellen ist nie Gallenfarbstoff beobachtet worden und in den Leberzellen bei Stauung nie Hämoglobin. Die chemische Untersuchung hat bisher weder den Beweis für die ausschließliche Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber noch auch für die Umwandlung des Hämoglobins in Gallenfallenfarbstoff durch die Leberzellen erbracht. Dagegen gelang es an Hand des Tierexperimentes diese Fragen zu lösen.

Die ersten Untersuchungen über den Ort der Gallenfarbstoffbildung stammen bereits von Johannes Müller (1844), Kunde (1850) und Moleschott (1852). Dieselben fanden nach Entleberung der Frösche im Blut keinen Gallenfarbstoff, dagegen solchen nach Unterbindung des Ductus choledochus; daraus schlossen sie, daß Gallenfarbstoff nur in der Leber gebildet wird. Da jedoch Leyden nach Unterbindung des Ductus choledochus, Minkowski und Stern bei demselben Verfahren, auch wenn sie dazu durch Vergiftung mit Arsenwasserstoff die Gallenfarbstoffproduktion zu steigern suchten, keinen Gewebsikterus bei den Fröschen

zu erzeugen vermochten, so hielt man diese Tiere zu diesem Studium für ungeeignet. Stern experimentierte an Tauben und fand, daß es nach Ausschaltung der Leber durch Unterbindung des Ductus choledochus und sämtlicher zuführender Blutgefäße zu keiner Anhäufung von Gallenfarbstoff im Blute kommt, daß dagegen nach Unterbindung des Ductus choledochus allein bereits 5 Stunden später Gallenfarbstoff im Blute nachweisbar ist. Daraus schloß er, daß bei diesen Tieren in der Norm der Gallenfarbstoff in der Leber gebildet wird. Minkowski und Naunyn bestätigten die Angaben Sterns unter den gleichen Versuchsanordnungen auch bei Enten, Hühnern und Gänsen; dabei fanden sie jedoch immer geringe Mengen von Gallenstoff im Harn; das hatte seinen Grund darin, daß in der Gegend der Vena cava anscheinend normales Lebergewebe sich vorfand. Deshalb suchten sie das Lebergewebe durch Zerdrücken mit dem Finger zu zerstören, aber gleichwohl ließen sich auch dann geringe Mengen von Gallenfarbstoff im Harn nachweisen. Minkowski und Naunyn glaubten, daß dies in der nicht vollständigen Entfernung des Lebergewebes oder in der Resorption der bereits in den Darm sezernierten Gallenbestandteile begründet sei. Das letztere ist als das wahrscheinlichere anzunehmen, da Stadelmann experimentell den Kreislauf der Galle nachgewiesen hat.

Durch diese Versuche Sterns, Minkowskis und Naunyns ist der Beweis erbracht, daß normalerweise die Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber stattfindet. Durch dieselben ist jedoch nichts darüber erbracht, woraus derselbe in der Leber gebildet wird. Tarchanoff und Stadelmann nun haben nach Hämoglobininjektionen bei Hunden eine bedeutende Vermehrung der Gallenfarbstoffausscheidung beobachtet. Während jedoch Tarchanoff daraus schließt, daß der im Blute frei zirkulierende Blutfarbstoff an Ort und Stelle in Bilirubin umgewandelt und als solcher mit der Leber ausgeschieden wird, kommt Stadelmann zu wesentlich anderen Resultaten. Er injicierte Gallenfistelhunden 20 g in 100 ccm Wasser gelöstes Hämoglobin und konnte bei der

Gallenfarbstoffausscheidung 3 Stadien unterscheiden: das I. Stadium ist charakterisiert durch unzweifelhafte Vermehrung der Gallenmengen und des absoluten Gallenfarbstoffgehalts, d. h. einer viel größeren Ausscheidung von Gallenfarbstoff, als der vermehrten Gallenausscheidung entsprechen würde, das II. Stadium durch erhebliches Sinken der Gallenmenge sowie durch Farbe- und Konsistenzveränderung der Galle; dieselbe hat ein sehr dunkles Aussehen und ist auffallend zäh und dickflüssig. Im III. Stadium kehren die Verhältnisse allmählich wieder zur Norm zurück. Stadelmann sagt bezüglich des II. Stadiums, es mache den Eindruck, als ob diese zähe, dickflüssige Galle nur mit Mühe abfließen könne, als ob ein Teil derselben in den Gallengängen zurückbehalten würde. Stadelmann läßt die Frage offen, ob die Mehrproduktion von Gallenfarbstoff durch Umwandlung des eingeführten Hämoglobins oder infolge einer Auflösung roter Blutkörperchen durch das in die Blutbahn gebrachte körperfremde Hämoglobin und Umsetzung des körpereigenen Hämoglobins in Gallenfarbstoff erfolgt. Stadelmann hält für die vermehrte Gallenfarbstoffbildung für ausschlaggebend, daß der Leber genügend Material für ihre Tätigkeit geboten wird. Jedenfalls hat Stadelmann dadurch bewiesen, daß die Bildung von Gallenfarbstoff aus Hämoglobin erfolgt und ferner hat er durch den Nachweis, daß zur Zeit der vermehrten Gallenfarbstoffausscheidung die Gallensäurenbildung erheblich gesunken ist, es wahrscheinlich gemacht, daß dieser Umsatz in der Leber stattfindet; denn es ist sehr leicht begreiflich, daß bei der excessiven Tätigkeit der Leberzelle nach Seiten der Gallenfarbstoffbereitung die Gallensäurebildung sinken muß.

Eine wesentliche Klärung haben die Anschauungen über die Pathogenese des Ikterus durch Stadelmanns Versuche mit Toluylendiamin erfahren. Derselbe erzeugte durch dieses Gift bei Hunden in 30—40 Fällen einen deutlichen Ikterus, bei Katzen neben schwach angedeutetem Ikterus immer Hämoglobinurie, in einem Falle auch bei einem Hunde. Nie fanden sich bei der Sektion der getöteten Tiere Zeichen eines

Duodenalkatarrhs, ebensowenig eine Verstopfung der Mündungsstelle des Ductus choledochus. Bei Gallenfistelhunden trat ebenfalls Ikterus auf. Die Gallenabsonderung weist bei diesen Tieren nach Toluylendiaminvergiftung, ähnlich wie nach Injektion von Blutfarbstoff, verschiedene Stadien auf: Im I. Stadium ist die Gallenmenge und besonders die Gallenfarbstoffproduktion bedeutend erhöht; im II. Stadium fließt aus der Gallenfistel „nur ein an Menge sehr geringes, trübes, helles, schleimiges Sekret, das überhaupt nicht als Galle aufzufassen ist", sondern nur als Sekretionsprodukt der gallenabführenden Wege. Das I. Stadium beginnt etwa 2 Stunden nach Injektion von Toluylendiamin und dauert 12 Stunden, das II. beginnt 14 Stunden nach der Injektion von Toluylendiamin und dauert 60—70 Stunden und führt allmählich in das III. Stadium über, in dem die Gallenmengen wieder normal, die Gallenfarbstoffmengen anfangs allerdings noch etwas erhöht sind. Ikterus tritt bereits im ersten Stadium der geschilderten Gallenanomalien auf, erreicht seinen Höhepunkt während des II. Stadiums und beginnt mit dem Aufhören desselben abzuklingen. Im Harn lassen sich bei dem durch Toluylendiamin erzeugten Ikterus Gallensäuren nachweisen. Stadelmann schließt aus diesen Versuchen, daß der an Hunden durch Toluylendiamin erzeugte Ikterus wegen der Anwesenheit von Gallensäuren im Harn hepatogenen Ursprungs sei, daß er jedoch nicht als Ikterus catarrhalis im Sinne Virchows aufzufassen sei, da weder je ein Duodenalkatarrh, noch eine Verstopfung der Mündungsstelle des Ductus choledochus sich vorfand und da zudem bei Gallenfistelhunden die Galle anfangs ungehindert abfloß und sich der Ikterus noch zu dieser Zeit entwickelte. Das Zustandekommen des Ikterus selbst erfolgt folgendermaßen: Durch die Einwirkung des Toluylendiamins wird die Leber zu stärkerer sekretorischer Tätigkeit, zu vermehrter Gallenfarbstoffbildung, angeregt. Die Galle selbst wird gallenfarbstoffreicher und dadurch koncentrierter und dickflüssiger. Ihr Uebergang von den kleinsten in die grösseren Gallengänge ist anfangs erschwert und schließlich ganz unmöglich. Ob

hiebei ein Katarrh der kleinen Gallengänge oder andere Ursachen noch im Spiele sind, kann Stadelmann nicht angeben. Jedenfalls, behauptet er, müssen die Gründe für den gehinderten Gallenabfluß in der Leber selbst liegen, derart, daß keine Galle mehr in die größeren Gallengänge abfließen kann.

Und doch gibt die Erklärung Stadelmanns nicht genügend Aufschluß über das Zustandekommen des Ikterus. Vor allem ist nicht klar, woher die Mehrproduktion von Gallenfarbstoff kommt, ebensowenig, warum das Toluylendiamin bei den Katzen neben geringem Ikterus ausnahmslos hochgradige Hämoglobinurie hervorruft. Stadelmann glaubte, daß es bei dieser Vergiftung zur Anhäufung von Gallensäuren im Blute komme, die zerstörend auf die roten Blutkörperchen einwirkten und deren Farbstoff in Lösung überführten. Durch die Verarbeitung des Blutfarbstoffs in der Leber zu Gallenfarbstoff komme es zu starker Gallenflut, zur Polycholie, und infolge derselben weiterhin zu Ikterus. Damit ist jedoch die eigenartige Wirkung des Toluylendiamins nicht geklärt und ferner ist es auch Stadelmann nicht gelungen nach Injektionen von Gallensäuren Ikterus bei Hunden hervorzurufen. Ueberhaupt ist mir nicht klar geworden, wie Stadelmann die Gallensäuren für die Entstehung des Ikterus bezw. der Hämoglobinurie verantwortlich machen konnte; denn eine Anhäufung derselben im Blute ist erst möglich bei bereits bestehendem Ikterus.

Die Angaben Stadelmanns von den quantitativen und qualitativen Aenderungen in der Gallenabsonderung nach Toluylendiaminvergiftung bestätigte Afanassiew: auch er fand eine Periode mit vermehrter, sowie eine Periode mit verminderter und schließlich ganz aufgehobener Gallen- und Gallenfarbstoffausscheidung. Ebenso beobachtete er eine auffallende Consistenzveränderung der Galle, die soweit fortschreiten kann, daß es zur Bildung langer cylindrischer Pfröpfe eingedickter Galle, sogenannter „Lebercylinder“ kommt, die sich in kleineren und größeren Gallengängen finden und das Lumen derselben fast vollständig erfüllen. Allerdings

nimmt Afanassiew erst in zweiter Linie diese Gallenveränderungen als Grund für ein Hindernis in den Gallenwegen an. Als den eigentlichen Grund für das Hindernis des Gallenabflusses aus den feinsten Gallengängen betrachtet Afanassiew die durch die Giftwirkung im Lebergewebe hervorgerufenen Veränderungen: Erweiterung der Blutkapillaren, Oedem des interlobulären Gewebes sowie eine rundzellige Infiltration desselben, die in ihrer Gesamtheit eine Compression der feinen Gallengänge hervorrufen sollen. Afanassiew hat nun weiterhin bewiesen, daß die unter der Toluylendiaminvergiftung erfolgende Polycholie nicht in einer, wie Stadelmann behauptet, blutkörperchenzerstörenden Wirkung der sezernierten Gallensäuren begründet ist, sondern in der blutkörperchenzerstörenden Wirkung des Toluylendiamins selbst. Die Ausbildung der Polycholie und das Auftreten von Ikterus erklärt sich folgendermaßen: Durch die Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen wird die sekretorische Tätigkeit der Leber angeregt: dieselbe bemächtigt sich des ihr zugeführten Materials und daraus resultiert eine vermehrte Gallenbildung. Im weiteren Verlauf der Vergiftung bilden sich nun solche Bedingungen, die für die Aufsaugung der Galle günstig sind, und so entsteht Gelbsucht. Bei stärkeren Giftdosen erfolgt eine energischere Zerstörung von roten Blutkörperchen, dann aber kann die Leber das ihr dargebotene Material nicht vollständig verarbeiten, ein Teil des Hämoglobins wird durch die Nieren ausgeschieden und es entsteht Hämoglobinurie neben Ikterus. Afanassiew konnte in der Tat durch kleinere Gaben Toluylendiamin bei Hunden Ikterus, durch größere neben dem Ikterus auch Hämoglobinurie erzeugen. Daß bei den Katzen so regelrecht Hämoglobinurie auftritt, hat wahrscheinlich seinen Grund darin, daß bei diesen die Giftwirkung eine intensivere und längerdauernde ist. Stadelmann bestätigte durch nachträgliche Untersuchungen die Richtigkeit der Befunde Afanassiews. Dagegen stellt er später gegenüber Afanassiew durch den Nachweis, daß bei der Toluylendiaminvergiftung nur eine Vermehrung der Gallenbestandteile nach Seiten des Gallen-

farbstoffs, nicht aber nach Seiten der Gallensäuren stattfindet, fest, daß der Ikterus nicht eine Folge der Polycholie, sondern der Pleiochromie ist. Stadelmann dehnte seine experimentellen Untersuchungen auch auf jenen Ikterus aus, wie er nach Phosphor- und Arsenwasserstoffvergiftung entsteht. Die an Hunden gemachten Erfahrungen bei Phosphorvergiftung lassen ebenfalls wie bei der Toluylendiaminvergiftung 3 Stadien erkennen; die Unterschiede sind im Wesentlichen die, daß bei der Phosphorvergiftung das I. Stadium, das der gesteigerten Gallen- und Gallenfarbstoffmenge, später auftritt, und daß das II. Stadium, bei dem die Galle größtenteils aus Schleim besteht, zwei- bis dreimal solange anhält. Der nach Arsenwasserstoffvergiftung erzeugte Ikterus läßt ähnliche Verhältnisse erkennen, auffallend ist die lange Dauer des I. Stadiums, bei dem noch dazu die sezernierten Gallenfarbstoffmengen gegenüber den ausgeschiedenen Gallenmengen prozentualiter stark erhöht sind. Eine Duodenitis oder eine Verstopfung der Portio intestinalis Ductus choledochi ist auch bei diesen Vergiftungen nicht zu konstatieren. Auch bei der Arsenwasserstoff- und Phosphorintoxikation ist der Ikterus ein pleiochromer. Als Grund der Resorption der Galle nimmt Stadelmann eine Eindickung der Galle in den feinen und feinsten Gallengängen und eine Verstopfung derselben durch zugrunde gegangene Leberzellen und Epithelzellen der Gallengänge an.

Auf Grund dieser Untersuchungen kommen Afanassiew und Stadelmann zu dem Resultat, daß der hämatogene Ikterus fallen gelassen werden muß, daß alle Formen des Ikterus hepatogenen Ursprungs sind; Afanassiew möchte allerdings für die Formen des Ikterus, bei denen das Material für die gesteigerte Gallenbildung von einer Zerstörung der roten Blutkörperchen herrührt, den Namen „hämo-hepatogener Ikterus“ angewandt wissen. Mir scheint jedoch, daß diese Untersuchungen den Charakter des Ikterus als hepatogenen nicht eindeutig erwiesen haben. Stadelmann und Afanassiew glaubten durch den Nachweis von Gallensäuren im Harn den Ikterus als Resorptionsikterus dargetan zu haben,

da diese offenbar nur in der Leber gebildet werden könnten. Gewiß ist letzteres der Fall. Aber könnte man sich den Vorgang bei den genannten Intoxikationen nicht auch so denken, daß das aus den roten Blutkörperchen freigemachte Hämoglobin bereits innerhalb der Blutbahn in Gallenfarbstoff umgewandelt wird, die Leberzellen neben der Excernierung des zugeführten Gallenfarbstoffs auch ihre sekretorische Tätigkeit in Form von Gallenfarbstoff- und Gallensäurenproduktion weiterentfalteten und daß es bei der folgenden Behinderung des Gallenabflusses zum Uebertritt von unabhängig von der Vergiftung in der Leber gebildeten Gallensäuren ins Blut kommt? Mir scheint dieser Einwand den Versuchen genannter Autoren gegenüber gerechtfertigt zu sein. In exakter Weise haben Minkowski und Naunyn den Beweis für die Nichtexistenz des hämatogenen Ikterus erbracht. Die beiden Autoren haben gefunden, daß, wenn nach Arsenwasserstoffvergiftung die Leber exstirpiert wird, die vorher starke Gallenfarbstoffausscheidung mit dem Urin nach der Entleberung rasch abnimmt. Dadurch ist erwiesen, daß die Gallenfarbstoffbildung bei dieser Vergiftung nicht im Blute, sondern in der Leber stattfindet, denn in ersterem Falle müßte die Gallenfarbstoffausscheidung durch den Urin gewaltig zunehmen oder es müßte eine kolossale Aufspeicherung von Gallenfarbstoff im Blut stattfinden. Damit ist der strikte Beweis erbracht, daß auch in pathologischen Fällen, bei abnormer Zersetzung des Blutes, die Gallenfarbstoffproduktion an die Tätigkeit der Leber gebunden ist, daß ein hämatogener Ikterus nicht existiert.

Stadelmann und Afanassiew haben gefunden, daß die Consistenzveränderung der Galle beim toxischen Ikterus, der nach Zerstörung der roten Blutkörperchen zustandekommt, eine große Rolle für die Entstehung des Ikterus bildet. Eppinger nun hat bewiesen, daß dieselbe die eigentliche Ursache des Ikterus, d. h. der Resorption der Galle ist. Er hat an der Leber einer an Phosphorvergiftung gestorbenen Person in den Gallenkapillaren, namentlich an den Confluenzstellen der die Leberzellbalken durchsetzenden (trabekulären)

Kapillaren, eine pralle Anfüllung derselben mit bei Hämotoxylin-Eosin-Schnitten grüngefärbten Massen beobachtet, die er Gallenthromben nennt. Die jenseits dieser Thromben liegenden Teile der Gallenkapillaren fand er mächtig dilatiert und an verschiedenen Stellen rupturiert. Die Dilatation und schließliche Ruptur der Gallenkapillaren erklärt sich folgendermaßen: Die von den Leberzellen sezernierte Galle gelangt von den intracellulären Gallenkapillaren in die intercellulären und trabekulären Kapillaren; bei ihrem Ankommen an die Vereinigungsstelle verschiedener trabekulärer Kapillaren stößt sie auf die das Lumen obturierenden Gallenthromben und erfährt hier eine Stauung. Durch die weiter abgesonderte Galle erweitern sich die Gallenkapillaren, die Dilatation hat jedoch eine gewisse Grenze, und schließlich wird die nur aus dem cuticularverdichteten Ektoplasma der Leberzellen bestehende Wand der Gallenkapillaren durch den Druck der gestauten Galle vollständig zerrissen. Nach diesen Beobachtungen ist es erwiesen, daß die Gallenthromben die Ursache für die Behinderung des Gallenabflusses abgeben und daß der Ikterus bei Phosphorvergiftung ein mechanischer ist; der Gegensatz zu dem gewöhnlichen mechanischen Stauungsikterus ist der, daß dort das Hindernis in den feinsten Gallenkapillaren liegt, während es bei diesem in den großen Gallenwegen sitzt. Etwas Sicheres über das Zustandekommen solcher Gallenthromben weiß Eppinger nicht anzugeben; er vermutet, daß dieselben infolge einer Eindickung der Galle unter Beteiligung des Gallenfarbstoffs entstehen, der, wie Stadelmann nachgewiesen hat, während der anfänglichen Gallenabsonderung bei der Phosphorvergiftung relativ und absolut vermehrt ist. Ebenso fand Eppinger in der Leber zweier mit Toluylendiamin vergifteter Hunde, die er 24, bezw. 48 Stunden nach der Vergiftung tötete, die sich also nach den von Stadelmann angegebenen Perioden der Gallenausscheidung im II. Stadium befanden, diese Gallenthromben in großer Zahl. Daß diese Gebilde bisher bei Phosphorvergiftung nicht beobachtet wurden, hat seinen Grund darin, daß dieselben nur während einer gewissen Zeit der Vergif-

tung, wo keine Galle abfließt und die Gelbsucht sich auf dem Höhepunkt befindet, vorhanden sein können; solche darf man nur erwarten zu der Zeit, wo die Consistenzveränderungen der Galle vorhanden sind, also nur 3—4 Tage nach der Vergiftung. Erfahrungsgemäß aber tritt der Tod gewöhnlich erst beim Abklingen des Ikterus ein, wo die Galle wieder Zutritt zum Darm hat, diese Gallenthromben also wieder verschwunden sein müssen.

Interessante Beiträge zur Pathogenese des Ikterus bei toxischen Einwirkungen auf das Blut lieferte Ioannovicz. Er bestätigte die von Vast vertretene Ansicht, daß das Toluylendiamin nur schädigend auf die roten Blutkörperchen einwirke und daß es zu ihrer vollständigen Zerstörung der Intervention der Milz bedürfe. Dies ergibt sich daraus, daß entmilzte Hunde und solche, bei denen die Milz durch Anlegung einer Milznierenvenenfistel aus dem Pfortaderkreislauf ausgeschaltet ist und mit der Vena cava in Verbindung steht, weit größerer Dosen zur Erzeugung eines Ikterus bedürfen und daß die Galle bei diesen viel dünnflüssiger ist wie bei normalen Tieren. Das alles erklärt sich daraus, daß bei diesen die lädierten Blutkörperchen durch die Milz zurückgehalten werden und hier eine vollständige Zerstörung erleiden. Das freigewordene Pigment wird der Leber zugeführt und hier zu Gallenfarbstoff verarbeitet. Die an Farbstoff reichere Galle wird so dickflüssig, daß sie sich selbst den Abfluß unmöglich macht. Beim entmilzten Hund bleiben die Erythrocyten im Blutstrom und es wird weniger Hämoglobin freigemacht, und beim Hund mit der Venenfistel gelangt das Hämoglobin erst nach Passierung des ganzen Körperkreislaufs in die Leber; in beiden Fällen fehlt also die Zufuhr großer Mengen von Blutfarbstoff zur Leber, sodaß die gebildete Galle also auch nicht so gallenfarbstoffreich und damit auch nicht so dickflüssig sein kann, wie bei normalen Verhältnissen. Dagegen zeigte Ioannovicz, daß bei hämolytischem Immunserum weder die Exstirpation der Milz noch die Ausschaltung derselben aus dem Pfortaderkreislauf einen Einfluß auf die Entstehung des Ikterus oder die Beschaffenheit der Galle hat. Dasselbe ist also ein

direktes Blutgift, das die roten Blutkörperchen ohne Intervention der Milz zerstört. Dieselben werden durch das Immunserum agglutiniert und nach Abgabe ihres Farbstoffs aufgelöst. Durch die Agglutination der roten Blutkörperchen kommt es zu Cirkulationsstörungen, die selbst wieder zu Austritt von Blutkörperchen, zur Bildung hämorrhagischer Exsudate in den Körperhöhlen und zu Blutextravasaten in den Körperorganen führen. Ein Teil des freigewordenen Hämoglobins wird durch die Nieren ausgeschieden und so entsteht Hämoglobinurie, ein anderer Teil wird in der Leber zu Gallenfarbstoff verarbeitet und es kommt dann infolge der Pleiochromie, die hier ebenso wie bei Toluylendiaminvergiftung eine Consistenzveränderung der Galle bewirkt, zu Ikterus. Die Ursache des Ikterus liegt also auch hier intrahepatal. Eine Vergrößerung der Milz hat Joannovicz nach Vergiftung mit Toluylendiamin wie hämolytischem Immunserum beobachtet, dieselbe ist nach letzterer jedoch viel stärker; auch die Schädigungen der Nieren sind bei hämolytischem Serum viel intensiver als bei Toluylendiamin. Diese Befunde Joannovics wird man wohl auch bei menschlichem Ikterus bei Beurteilung, ob Stauungsikterus oder Ikterus durch Hämolyse vorliegt, in Betracht ziehen müssen: Ist ein hoher Grad von Milztumor vorhanden, weisen morphologische Veränderungen des Blutes oder Hämorrhagien an verschiedenen Körperorganen auf eine Blutalteration hin, ist schließlich noch eine schwerere Schädigung der Nieren zu konstatieren, so wird man wohl annehmen müssen, daß dieser Ikterus durch Hämolyse entstanden ist. Für alle die Arten des Ikterus, die letzten Grundes ihre Entstehung einer Auflösung des Blutes durch irgend ein schädliches Agens verdanken, wird man am besten nach Kretz und Anders den Namen „toxämischer" Ikterus gebrauchen.

Die Lehre von der Entstehung der Gelbsucht ist durch die Arbeiten von Stadelmann, Afanassiew, Minkowski und Naunyn, Eppinger und Joannovicz klar geworden. Dieselben haben zunächst bewiesen, daß eine Umwandlung des Hämoglobins innerhalb des zirkulierenden

Blutes in Bilirubin unmöglich ist, daß die Entstehung der Gelbsucht ohne Mitwirkung der Leber undenkbar ist, mit anderen Worten, daß die alte Lehre vom hämatogenen Ikterus vollständig fallen gelassen werden muß. Weiterhin hat ein Teil dieser Untersuchungen dargetan, daß der Ikterus nach Phosphorvergiftung weder ein Ikterus catarrhalis im Sinne Virchows noch im Sinne Wyss' ist. Der Ikterus nach Phosphorvergiftung ist ein mechanischer Ikterus, bei dem das Hindernis, bedingt durch Pleiochromie der Galle, in den feinsten Gallenkapillaren sitzt. Infolge der Pleiochromie der Galle wird dieselbe äußerst zäh und dickflüssig, wird eingedickt und bildet in den feinsten Gallenkapillaren, vornehmlich an den Vereinigungsstellen der trabekulären Kapillaren Gallenthromben, die den Abfluß der Galle verhindern und ihre Resorption verursachen. Eine Duodenitis ist bei Phosphorvergiftung nie beobachtet worden. Eine Verstopfung des Ductus choledochus, Anhäufung der Galle in den großen Gallenwegen und Dilatation derselben bei farblosem Zustand des Darminhalts, andererseits Freisein des Choledochus von Galle und Anhäufung von Schleimmassen in den Gallenwegen kann bei Phosphorvergiftung wohl vorkommen: beide Zustände sind etwas rein secundäres, weder die Verstopfung der Mündungsstelle des Ductus choledochus noch die Anhäufung von Sekretmassen ist das ursächliche Moment für das Zustandekommen des Ikterus. Denn es ist sehr leicht möglich, daß die Schleimmassen, die bei der Phosphorvergiftung zu einer gewißen Zeit das Einzige sind, das die Gallenwege passiert, einen Verschluß der Mündungsstelle des Ductus choledochus herbeiführen können: die weitere Folge ist, daß nach Beseitigung der Abflußhindernisse in den feinsten Gallenwegen die abfließende Galle sich staut und daß bei längerem Verschluß des Choledochus einerseits ein längeres Andauern des Ikterus, andererseits eine Dilatation der Gallenwege erzielt wird. Der ganze Unterschied zwischen den Befunden Virchows und Wyss' scheint nur der zu sein, daß Virchow die Gallenwege im III. Stadium der Gallenabscheidung und Wyss im II. Stadium untersucht hat. Das

Gleiche wie für die Phosphorvergiftung gilt auch für andere Vergiftungen: die Ursache des Ikterus sind auch hier Verstopfungen der feinsten Gallengänge: so bei Toluylendiaminvergiftung, bei Arsenwasserstoffvergiftung, und bei der Vergiftung mit hämolytischem Immunserum. Durch die Gifte werden rote Blutkörperchen zerstört, das durch die Gifte allein oder durch Vermittlung der Milz freigemachte Hämoglobin wird (zum Teil) in der Leber zu Gallenfarbstoff umgewandelt, die Galle wird dadurch abnorm farbstoffreich und zähflüssig, sie staut sich in den kleineren Gallengängen, wird eingedickt, die weiterhin sezernierte Galle staut sich an den Verschlußstellen, es kommt schließlich zur Berstung der Gallengänge und damit zum Uebertritt der Galle in die Körpersäfte. Wie aus dem Gesagten hervorgeht, bildet den Anstoß zu der großen Reihe der pathologischen Vorgänge in letzter Linie die schädigende Wirkung der Gifte auf die roten Blutkörperchen, weshalb der daraus resultierende Ikterus am besten als taxämischer bezeichnet wird. Zu dieser Art gehört auch der Ikterus nach Pilz-, Fleisch- und Fischvergiftung. Zweifellos können auch innerhalb des Organismus vorgehende abnorme Zersetzungen die Ursache eines solchen Ikterus sein, und es werden wohl genug der hieher gehörigen Fälle zum Ikterus catarrhalis gerechnet. Ana tomisch unterscheidet sich der toxämische Ikterus vom Stauungsikterus im Wesentlichen dadurch, daß bei ersterem der Ikterus der Leber und der allgemeine Ikterus ziemlich gleichstark sind, während beim Stauungsikterus die ikterische Verfärbung der Leber überwiegt. Klinisch wird man wohl dann einen toxämischen Ikterus annehmen müssen, wenn ein Milztumor, schwerere Schädigungen der Nieren und besonders Blutalterationen, die entweder durch morphologische Veränderungen des zirkulierenden Blutes oder durch multiple kleinere Blutungen (Ioannovicz) sich dokumentieren, nachzuweisen sind. Ob nicht auch der „infektiöse febrile Ikterus“ (Weilsche Krankheit) in diese Kategorie gehört? Neben dem Milztumor, den oft schweren Veränderungen der Nieren und den in manchen Fällen beobachteten kleineren oder größeren

Blutungen spricht die in einer sehr großen Reihe von Fällen anamnestisch erhobene Tatsache, daß der Erkrankung der Genuß von verdorbenem Fleisch vorausging, für diese Annahme. Auch andere Formen des alten hämatogenen Ikterus lassen sich auf ausgedehnten Zerfall roter Blutkörperchen und dadurch bedingte Pleiochromie der Galle zurückführen. Der Ikterus nach inneren Blutungen ist dadurch ohne weiteres zu erklären. Bezüglich der Galle bei Herzkranken hat Kimura festgestellt, daß hier der Gallenfarbstoffgehalt und die Zähflüssigkeit der Galle außerordentlich hohe Grade erreicht, also wird auch dem Ikterus bei Herzfehlern eine infolge vermehrten Zerfalls roter Blutkörperchen auftretende Pleiochromie der Galle zu Grunde liegen. Auch für den Ikterus neonatorum scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen. Nach Hofmeier werden hauptsächlich solche Kinder von Ikterus befallen, bei denen infolge später Abnabelung eine relativ große Menge Blutes aus der Placenta in den kindlichen Körper abgeflossen ist. Infolge Zerfalls der überschüssigen Blutmenge kommt es dann zur Bildung sehr gallenfarbstoffreicher, dickflüssiger Galle und damit zu Ikterus.

Der nach toxischen Einwirkungen auf das Blut auftretende Ikterus ist also ziemlich klargelegt. Er ist nicht die Folge einer Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin innerhalb des Blutes, auch nicht die Folge einer katarrhalischen Affektion des Ductus choledochus, sondern einer Pleiochromie der Galle, infolge deren es zu Verstopfungen der kleinen Gallengänge, zur Bildung von Gallenthromben kommt. Bei anderen Formen des Ikterus, wo ebenfalls ein Hindernis im Hauptgallengang nicht besteht, scheint das gleiche Moment, die im Anschluß an ausgedehnten Zerfall roter Blutkörperchen einsetzende Pleiochromie, die Voraussetzung zum Zustandekommen des Ikterus zu bilden. Der Ikterus catarrhalis, dem Virchow den Ikterus neonatorum, den Ikterus bei Phosphorvergiftung und Pyämie zugerechnet hatte, hat also durch die Abtrennung der oben genannten Formen von Ikterus eine ziemliche Einschränkung erfahren. Man wird denselben nur dann diagnostizieren dürfen, wenn ein sicherer

Verschluß des Choledochus durch einen Schleimpfropf vorliegt und gleichzeitig entzündliche Erscheinungen im Duodenum nachweisbar sind; maßgebend ist weiterhin, daß die ikterische Verfärbung der Leber den allgemeinen Ikterus übertrifft. Klinisch wird vor allem für einen Ikterus catarrhalis sprechen, wenn zu Beginn des Ikterus eine pralle Füllung der Gallenblase nachweisbar ist und schon mit Auftreten des Ikterus oder auch schon etwas zuvor der Stuhl acholisch ist. Experimentelle Untersuchungen haben dargetan, daß es durch Bakterien innerhalb des Ductus choledochus zu einem Verschluß desselben kommen kann: Gilbert und Dominici haben nach Injektion von aufgeschwemmten Bakterienkulturen in den Ductus choledochus beobachtet, daß es zu einer lebhaften Entzündung in demselben kommt; diese hatte die Bildung eines sehr zähen Schleimpfropfes zur Folge, der den Ductus choledochus vollständig verschloß und konsekutiven Stauungsikterus bewirkte.

Im Vorausgehenden haben wir die Ursachen für das Entstehen des Ikterus gewürdigt. Im Folgenden soll nun dargelegt werden, wie derselbe zustande kommt. Der Übertritt der Galle in die Blutbahn erfolgte nach früheren Ansichten sowohl direkt ins Blut als auch indirekt durch Vermittlung der Lymphgefäße. So schreibt Bamberger: „Wenn der Abfluß der Galle ein Hindernis findet, so wird bei der von der Stelle des Hindernisses bis in die Sekretionszellen zurückwirkenden Stauung und dem dadurch bewirkten höheren Druck Galle in die Blut- und Lymphbahn diffundieren und durch Ablagerung von Gallenfarbstoffen in die organischen Gewebe Ikterus entstehen". Ähnlich Frerichs: „Die in den Leberzellen und Gallenwegen infolge eines mechanischen Hindernisses der Ausscheidung stagnierende Galle wird mittelst der Venen- und Lymphgefäße in die Blutmasse überführt". Fleischl nun zeigte, daß bei Hunden nach Unterbindung des Ductus choledochus die durch eine Kanüle aus dem Ductus thoracicus aufgefangene Lymphe Gallensäuren in erheblicher Menge enthielt, daß dagegen im Blute keinerlei Gallenbestandteile sich vorfanden. Daraus schloß

Fleischl, daß die Galle, wenn ihre natürlichen Durchflußwege verstopft sind, in die Lymphbahnen und von da ausschließlich durch den Ductus thoracicus ins Blut übertritt. Injektionsversuche bestätigten die anatomische Möglichkeit des Uebertritts von Galle in die Lymphgefäße: In Chloroform gelöstes Asphalt trat nach Injektion in die Gallengänge in die Lymphgefäße über und nach Injektionen von Berlinerblau in das Bindegewebe der Lebervene enthielten auch die im Pfortaderbindegewebe befindlichen Lymphgefäße den Farbstoff. Kufferath unterband gleichzeitig Ductus choledochus und Ductus thoracicus sowie die Ven. axill. sin. und sämtliche kleinen Lymphstämmchen im Gebiete der Ven. jugul. und axill. dext. und erzielte so eine vollständige Stauung der Galle in der Leber und der Lymphe. Das Blut erwies sich dabei vollständig frei von Gallenbestandteilen. Aus den Versuchen Fleischls und Kufferaths schloß man, daß die nach Verlegung des Ductus choledochus abgesonderte Galle nur durch die Lymphe in das Blut gelangen könne und daß ein direkter Übergang der Galle ins Blut von der Hand zu weisen sei. Da Fleischls und Kufferaths Versuche sich nur auf 5 Stunden erstreckten, so konnte es zweifelhaft sein, ob nicht bei länger dauernder Stauung doch ein direkter Uebertritt von Galle ins Blut erfolge. Zu dem Zwecke unterband Harley den Ductus thoracicus erst einige Tage nach Unterbindung des Ductus choledochus. Von den 8 auf diese Weise operierten Hunden hielt bei 5 Tieren der Ikterus nach Unterbindung des Ductus thoracicus an, bei den übrigen 3 verschwand der Ikterus, um nach einigen Tagen wieder aufzutreten. Bei sämtlichen Tieren ließ sich nach dem Tode derselben nachweisen, daß die Lymphe des Darms durch akzessorische Milchbrustgänge in das Blut gelangt war. v. Frey, unter dessen Leitung die Harleyschen Versuche gemacht wurden, nahm an, daß bei den Tieren, bei denen der Ikterus nach Unterbindung des Ductus thoracicus verschwand, sich diese neuen Lymphwege erst gebildet hätten, während sie bei den übrigen Tieren schon von vornherein wegsam gewesen seien. v. Frey schließt

daher aus den Versuchen Harleys, daß Stauung der Galle nur solange zu Ikterus führt, als die Lymphgefäße wegsam bleiben. Auch Gerhardt, der nach Unterbindung des Ductus choledochus eine Fistel am Ductus thoracicus anlegte, und durch wiederholte intravenöse Injektionen von Blutegelextrakt eine Gerinnung der Lymphe verhinderte, sah die Lymphe nach verschieden langer Zeit ikterisch werden, dagegen zeigte sich Blut und Harn frei von Bilirubin. Daraus schloß Gerhardt, daß der gewöhnliche Abflußweg der gestauten Galle die Lymphbahn ist. Den Übertritt der Galle in das Blut durch Vermittlung der Lymphgefäße verwirft Nauwerk. Dieser kommt nach den Injektionsversuchen von Asp und Fraser, denen es nach Farbstoffinjektionen in die Pfortader gelungen sein soll, eine Injektion der Leberzellen zu erzielen, und nach eigenen Beobachtungen an menschlichen Stauungslebern zu der Ansicht, daß in den Leberzellen neben einem die Gallenbestandteile abführenden Kanälchensystem ein zweites, mit den Blutgefäßen zusammenhängendes, den Zucker und den Harnstoff abführendes Kanälchensystem existiere. Und dieses soll nach ihm bei pathologischen Zuständen der Leberzelle den intracellulären Übergang der Galle ins Blut übernehmen. Nauwerk gesteht nämlich der Gallenstauung nur insoferne ein ursächliches Moment zum Zustandekommen des Ikterus zu, als dieselbe eine krankhafte Veränderung in der Leberzelle setze; diese selbst ist für ihn der Grund für die falsche Sekretion der Galle in diejenigen Wege, „die normalerweise anderen Sekreten vorbehalten bleiben". Szubinski unterstützte diese beiden Theorien Nauwerks. Nach gleichzeitiger künstlicher Gallen- und Lymphstauung will er in den Leberzellen ein aus feinsten Röhrchen bestehendes Kanälchensystem beobachtet haben; diese Röhrchen fallen durch ihre Zartheit auf gegenüber den mehr derberen Röhrchen bei einfacher Gallenstauung, dieselben geben Glykogenreaktion, weshalb er sie für Gebilde eines in der Leberzelle existierenden Glykogensystems anspricht. Szubinski ist der Ansicht, daß bei Gallenstauung sich das Gallengangssystem in der Leber aus-

dehne und dadurch eine Degeneration der Zelle herbeiführe, wodurch ein Verbleiben der gestauten Galle in den Gallenkapillaren unmöglich sei, sodaß schließlich eine Diffusion der Galle in das Glykogensystem erfolge. Auch Browicz redet einem doppelten Kanälchensystem innerhalb der Leberzelle entschieden das Wort. Er verwirft ebenso wie Nauwerk das mechanische Moment bei der Pathogenese des Ikterus. Nach ihm bricht die Galle bei Überproduktion von Galle — nach Browicz beruht die Grundlage des Ikterus auf der gesteigerten Funktion normaler gesunder Leberzellen — aus dem Gallengangssystem in das Glykogensystem durch. Er hält jedoch auch den Weg für möglich, daß die Galle in die intercellulären Gallenkapillaren abfließt und daß es nun infolge der enormen Stauung in denselben zur Berstung der Gallenkapillaren und weiterhin auch der Blutkapillaren und damit zum direkten Uebertritt der Galle von der Gallenkapillare zur Blutkapillare kommt. Nauwerks und Browicz' Theorien haben nun zur Voraussetzung, daß keine intraacinösen Lymphbahnen existieren. Während sich Nauwerk mit der Frage über die Existenz oder Nichtexistenz derselben gar nicht beschäftigt, sagt Browicz ganz bestimmt: „Perivaskuläre Lymphräume existieren ganz sicher nicht". Nach ihm schließen sich die Wandungen der intralobulären Blutkapillaren innig an die längs der vasalen Seite der Leberzellen hinziehenden Fortzsetzungen der intercellulären Gallenkapillaren und wo diese fehlen, an die Leberzellen selbst an. Bei der Beurteilung der Pathogenese des Ikterus kommt es also letzten Grundes an auf die Frage: Existieren intralobuläre perivasculäre Lymphräume oder nicht?

Eppinger sah an Schnitten von in Sublimat gehärteten Stücken normaler menschlicher Leber Spalträume zwischen den Blutkapillaren und den vasalen Seiten der Leberzellen, ebenso an Schnitten von Leberstücken, die in Osmiumsäure fixiert oder längere Zeit in kochendem Wasser suspendiert waren. Besonders deutlich waren die Spalträume bei Lebern mit toxischem Ödem oder bei leukämischen Lebern. In ersterem Fall waren die Spalträume mit Transsudat gefüllt und dadurch

weit ausgedehnt, dabei waren die Leberzellgrenzen völlig intakt und die Blutkapillaren deutlich zu sehen; bei den leukämischen Lebern waren die Spalträume mit Leukocyten ausgefüllt; auch hier wiesen die Leberzellgrenzen keine anderen Veränderungen als Druckerscheinungen von Seiten der Leukocyten auf. Durch die Intaktheit nun sowohl der Leberzellgrenzen als auch der Blutkapillaren ist erwiesen, daß der zwischen ihnen liegende Spaltraum praeexistent war, daß er nicht erst durch krankhafte Vorgänge gebildet wurde, daß also intraacinöse Lymphräume existieren, die die Blutkapillaren umgeben. Auch Kretz fand bei toxischem Ödem Leberzellen und Blutkapillarwand durch einen feineren oder derberen Spaltraum getrennt, der mit einer Substanz gefüllt war, „die nach Formalinhärtung homogen, nach Alkoholhärtung feinkörnig, nach Kochen etwas gröber granuliert erscheint". Darnach ist also das Vorhandensein von Lymphräumen zwischen Leberzelle und Blutkapillarwand deutlich erwiesen.

Eppinger hat in seiner vortrefflichen Arbeit (Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallenkapillaren, Zieglers Beitr. 31.) auch dargetan, wie der Uebergang von Galle beim Stauungsikterus aus den Gallenkapillaren in die Lymphspalten erfolgt. Es gelang ihm dies vornehmlich durch die Ausarbeitung einer Methode, durch die eine sichere und prompte Färbung der intraacinösen parenchymatösen Gallenkapillaren ermöglicht wird: Die Leberstückchen kommen nach 5—10tägiger Härtung in 10% Formol 10 Tage lang in die sog. Weigert'sche Neurogliabeize; die Celloidinschnitte werden gefärbt in 1% wässrigen Hämatoxylin, darnach werden sie 5 Minuten in eine wässerige concentrierte Kupferacetatlösung gebracht und schließlich in einer von Weigert angegebenen Lösung differenziert. Das Verhalten der Gallenkapillaren bei Stauung zu beobachten, hatte Eppinger in einem für diese Verhältnisse sehr geeigneten Fall Gelegenheit, wo ein nur 2tägiger Verschluß des Ductus choledochus vorlag. Eppinger fand dabei neben der Stauung in den großen Gallengängen auch eine solche in den intralobulären Gallenkapillaren. Dieselbe dokumentierte

sich durch Dilatation, Schlängelungen und weiterhin variköse Auftreibungen derselben. Besonders an den normalerweise nur bis zur Mitte zweier Leberzellen reichenden und hier blind endigenden intercellulären Gallenkapillaren zeigen sich deutlich die Folgen der Gallenstauung. Diese erreichten hier das vasale Ende der Leberzellen, ihr blindes Ende war ampullenartig angeschwollen und drängte sich in den Raum zwischen Leberzelle und Blutkapillare, den perivasculären Lymphraum, vor und breitete sich hier hammerartig aus. Als schließliche Folge des Drucks der nachdrängenden Galle konnte Eppinger eine Ruptur der distalen Enden der intercellulären Gallenkapillaren und damit die Eröffnung derselben in den perivasculären Lymphraum beobachten. Die Wirkung der Gallenstauung beschränkt sich jedoch nicht nur auf ein Bersten der distalen Kuppen der intercellulären Gallenkapillaren, diese selbst werden, wie aus den Abbildungen Eppingers klar hervorgeht, in ihrer ganzen Länge aufgerissen, ja es kann sich der Riß fortsetzen bis in die trabekulären Kapillaren. Durch die mit diesem Vorgang einhergehende Loslösung der Leberzellen aus dem Leberzellenreihenverband und Isolierung derselben ist einem ausgedehnteren Abfluß der Galle aus den zerrissenen Gallenkapillaren in die perivaskulären Räume kein Hindernis in den Weg gelegt. Eppinger hat auch in Fällen längerdauernder Stauung das Zerreißen der Gallenkapillaren feststellen können. Eppinger hat also den sicheren Beweis erbracht, daß der Übertritt von Galle ins Blut durch Vermittlung der Lymphgefässe erfolgt und daß der Übergang der Galle in die Lymphgefässe stattfindet durch Ruptur der Gallenkapillaren. Andere Autoren, wie Harley und v. Frey, haben wohl bereits dasselbe behauptet, doch ist es das unbestrittene Verdienst Eppingers, den anatomischen Nachweis hiefür erbracht zu haben. Jagić hat die Befunde Eppingers bestätigt: Mit Hilfe der Weigert'schen Neurogliamethode hat er bei tierischen Lebern mit experimentell durch Unterbindung des Ductus choledochus erzeugtem Ikterus als auch an menschlichen ikterischen Lebern Zerreissungen der Gallenkapillaren festgestellt.

Über den Ort der Gallenresorption in der Leber bei Gallenstauung waren Heidenhains Anschauungen lange Zeit maßgebend. Nach diesem soll, wenn aus irgend einem Grunde der Gallenabfluß gehemmt ist, der Übertritt von Galle in die Lymphe oder das Blut im Bereiche der interlobulären Gallengänge erfolgen. Heidenhain sagt: „Der Ort der Aufsaugung fällt nicht zusammen mit dem Ort der Absonderung. Die Absonderung geschieht innerhalb der Leberläppchen, die Aufsaugung im Bereiche der ableitenden interlobulären Gallengänge.“ Heidenhain hatte nämlich gefunden, daß, wenn nach Einfließenlassen von indigschwefligsaurem Natron in die großen Gallengänge unter einem für lebhafte Resorption ausreichenden Druck bereits große Mengen des Salzes resorbiert worden sind, man dasselbe wohl in den interlobulären Gängen, nicht aber in den Gallenkapillaren der Leberläppchen wiederfindet. Daraus schloß er, daß, während die Absonderung in den Acinis fortgedauert habe, in den interlobulären Gallengängen die Aufsaugung stattgefunden habe. Die bei menschlichen Lebern nach länger dauernder pathologischer Galienstauung anzutreffende gallige Imbibition der im Zentrum des Acinus gelegenen Leberzellen erklärt Heidenhain so, daß die Galle aus den interlobulären Gallengängen in die Lymphbahnen filtriere und durch dieselben in das Innere der Läppchen an die Leberzelle gelange. Das Vorkommen von Galle in menschlichen Lebern, nicht nur in den größeren ableitenden Gallengängen, sondern auch in den Gallenkapillaren führt er auf sekundäre Veränderungen zurück: teils auf einen Katarrh der interlobulären Gallengänge, teils auf eine Alteration der sezernierenden Zellen durch den lange auf ihnen lastenden Druck.

Die Ansicht Heidenhains über den Ort der Resorption wurde lange Zeit, ohne daß eine Nachprüfung erfolgt wäre, als den Tatsachen entsprechend, angenommen. Nur ganz vereinzelt findet man in der Literatur davon abweichende Angaben. Popoff beschreibt an Schnitten von in Kalium bichromatum gehärteten Leberstücken, die von Hunden nach Unterbindung des Ductus choledochus stam-

men, eine stärkere Injektion der Gallenkapillaren im Zentrum des Läppchens als in der Peripherie; er schloß daraus, daß die Bedingungen für das Aufsaugen der Galle günstiger in der Peripherie des Acinus seien. Afanassiew sah bei menschlichen ikterischen Lebern ebenfalls eine stärkere Injektion der Gallenkapillaren des Centrums wie der Peripherie des Läppchens und erklärt diese Erscheinung durch die Annahme, „daß die Bedingungen für die Aufsaugung der in den Gallenkapillaren gestauten Galle innerhalb des Läppchens um die Vena centralis herum weniger günstig als an seiner Peripherie sind." Gerhardt dagegen glaubte, gerade wegen der stärkeren Injektion der Gallenkapillaren im Centrum der Acini diese Partie als Ort der Resorption ansprechen zu müssen. Einer eingehenden Kritik wurden Heidenhains Untersuchungen durch Bürker unterzogen. Er wies zunächst nach, daß der von Heidenhain aufgefundene Sekretionsdruck der Galle von 200 mm Galle viel zu hoch sei. Bürker bestimmte den normalen Druck in den Gallenwegen folgendermaßen: Er schaltete in den Ductus choledochus eine ⊥ förmige Kanüle ein, so daß die horizontalen Schenkel gleichsam einen Teil der Wandung des Choledochus bildeten, während er mit dem senkrechten Schenkel eine vertikal gestellte Glasröhre in Verbindung brachte, in der dann die Galle nach Maßgabe des Seitendrucks emporsteigen konnte. Der Zutritt der Galle zum Darm war dadurch nicht behindert, zugleich war bei dieser Versuchsanordnung eine Beobachtung des Drucks, unter dem dies geschah, ermöglicht. Bürker fand auf diese Weise den normalen Gallendruck nur etwa 75—80 mm Galle. Die Heidenhainschen Zahlen geben überhaupt nicht den wahren Sekretionsdruck, sondern nur den Druck, unter dem noch Galle sezerniert wird, wieder. Den pathologischen Gallendruck hat Bürker bei der Steigröhrenanordnung 190 mm Galle, bei der Verbindung des Ductus choledochus mit dem Calibriermanometer 13 mm Quecksilber (entsprechend 169 mm Galle) groß gefunden. Bürkers Unterchungen gehen darauf hinaus, den Nachweis zu erbringen, daß nicht die interlobulären Gallengänge, sondern die Acini

selbst den Ort für die Resorption der gestauten Galle bilden. Die Schlüsse, die Bürker aus der Größe des normalen und pathologischen Gallendrucks zieht, scheinen mir weniger beweisend für diese Annahme zu sein als die Versuche, die er über die Resorptionsverhältnisse bei wechselndem Gallendruck anstellt. Durch eine einfache, aber sinnreiche Anordnung gelang es Bürker, den Resorptionsdruck sowohl wie den Sekretionsdruck bei ein und demselben Versuchstier kurz nach einander zu bestimmen. Er band in den Ductus choledochus eine Kanüle ein, die sich in 2 Schenkel gabelt. Der eine Schenkel ist verbunden mit einer vertikalen Steigröhre, der andere mit einem die zu resorbierende Flüssigkeit enthaltenden Druckgefäß. An den beiden Schenkeln der Kanüle ist direkt hinter der Gabelung je ein Hahn angebracht, wodurch einmal der Ductus choledochus mit dem Druckgefäß, das anderemal mit der Steigröhre in Verbindung gebracht werden kann. Ist der Weg zum Druckgefäß geschlossen, so steigt die Galle in die Steigröhre auf und bleibt hier nach kurzer Zeit auf gewisser Höhe stehen. Um nun die Abhängigkeit der resorbierten Flüssigkeitsmengen vom Druck, unter dem die Flüssigkeit in den Choledochus fließt, zu ermitteln, stellte Bürker das Druckgefäß auf einen, gegenüber dem in den Gallenwegen vorhandenen und durch die Steigröhre angezeigten Druck, gewissen Überdruck ein; verschloß er dann den Ductus choledochus gegen die Steigröhre, und öffnete er sodann den Hahn im anderen Schenkel, so floß während 5 Minuten eine bestimmte, am Druckgefäß abzulesende Flüssigkeitsmenge der darin enthaltenen Flüssigkeit unter konstantem Druck in den Ductus choledochus ein. Nach Schließung des Hahns zum Druckgefäß und nach Öffnung desjenigen zur Steigröhre, konnte der nunmehr in den Gallenwegen herrschende Druck festgestellt werden. Bürker dehnte seine Versuche über längere Zeit hindurch aus; er ließ immer die Communikation der Druckgefäße mit dem Ductus choledochus 5 Minuten lang bestehen, nach dieser Zeit bestimmte er immer den in den Gallenwegen vorhandenen Druck und erhöhte nach 5 Minuten immer den Druck in dem

Druckgefäß. Dabei fand er zunächst, daß die Resorptionsmengen im Vergleich zum Druck ganz unverhältnismäßig wachsen. Waren z. B. beim Druck von 277 mm 0,7 ccm Flüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung) innerhalb 5 Minuten resorbiert worden, so betrug beim Druck von 427 mm die resorbierte Menge 28 ccm; bei Erhöhung des Druckes um das 1 1/2 fache war also die resorbierte Flüssigkeitsmenge um das 40fache gewachsen. Daß die Epithelien der interlobulären Gallengänge diese Flüssigkeitsmenge resorbiert haben sollen, ist ganz unmöglich. Den Einwänden, die man etwa gegen Bürkers Versuche erheben könnte, nämlich, daß das unverhältnismäßig hohe Wachsen der resorbierten Flüssigkeitsmengen im Vergleich zur Zunahme des Drucks in einer Zerreißung der Resorptionswege durch den zunehmenden Druck begründet sei, hat Bürker durch die Feststellung, daß bei abnehmendem Druck auch die Resorptionsmengen wieder zurückgehen, jede Berechtigung entzogen. Weiterhin hat Bürker beobachtet, daß, während die Resorptionsmengen bei Zunahme des Resorptionsdrucks sich ständig steigern, zur selben Zeit der Druck in den großen Gallenwegen (gemessen durch die Steigröhre) ständig abfällt. Bürker schließt daraus mit Recht, daß Resorption und Sekretion antagonistische Vorgänge sind. Und eben das Antagonistische weist auf die Acini als den Ort der Sekretion und Resorption hin. Bürker nimmt an, daß die Resorption hauptsächlich in der Peripherie des Läppchens erfolgt, da er nach Unterbindung des Ductus choledochus an dieser Stelle so häufig Nekrosen beobachtete, für die er die Berstung der Gallenkapillaren und die darauf folgende schädigende Einwirkung der ausgetretenen Galle auf die Leberzellen verantwortlich macht.

Die Bürker'sche Ansicht über den Ort der Resorption der Galle in der Peripherie des Läppchens wird durch die Untersuchungen Eppingers bestätigt. Dieser fand nämlich das Vorkommen von Gallengangsrupturen fast ausschließlich auf die Peripherie des Läppchens beschränkt. Die zentral gelegenen Stellen fand Eppinger wie auch Bürker auffallend pigmentreich. Als Ursache dieser Unterschiede

zwischen peripherem und zentralem Teil des Läppchens geben beide Autoren die gleiche Erklärung: die in der Peripherie auftretenden Rupturerscheinungen kommen dadurch zustande, daß hier zu dem Druck der gestauten Galle noch der Sekretionsdruck komme und daß es infolge des Mißverhältnisses zwischen Druck und Wandstärke zur Ruptur der Gallenkapillarwandungen komme; die zentrale Anhäufung von Gallenpigment sei die Folge der mit längerdauernder Stauung der Galle einsetzenden Erlahmung der Sekretionskraft der Leberzelle.

Wir haben im Vorhergehenden dargelegt, wie in der Leber bei Gallenstauung der Uebertritt von Galle erfolgt und wo derselbe stattfindet. Da wirft sich nun die Frage auf: bleibt durch die sich in der Leber abspielenden Prozesse das Lebergewebe unberührt oder erleidet dasselbe Veränderungen, die sich als Folge der Gallenstauung darstellen lassen? Die Untersuchungen, die in dieser Hinsicht vorgenommen wurden, sind sehr zahlreich. Während Leyden bei Gallenstauung nach Unterbindung des Ductus choledochus bei Hunden neben den allgemeinen Erscheinungen der Stauung nur fettige Degeneration der Leberzellen, Legg nach Unterbindung des Ductus choledochus bei Katzen nur eine beträchtliche Vermehrung des interlobulären Bindegewebes mit leukocytärer Infiltration beobachteten, fanden Charcot und Gaumbault bei den gleichen Experimenten an Meerschweinchen neben einer beträchtlichen, gleichfalls mit leukocytärer Infiltration einhergehenden Neubildung des interlobulären Bindegewebes, das die Läppchen weit auseinanderdrängte und öfters zwischen die Leberzellbalken eindrang, im Parenchym der Leber gelbe Flecken (taches jaunes), die leicht eingesunken und von ziemlich derber Konsistenz waren. Die Form der kleinsten Flecken war keilförmig, die Basis dem interlobulären Gewebe, die Spitze dem Innern des Läppchens zugerichtet. Die grösseren von diesen gelben Flecken hatten mehr unregelmäßige Form. Mikroskopisch bestanden erhebliche Unterschiede zwischen Zentrum und Peripherie dieser Herde. Im Zentrum sind keine Leberzellen mehr zu sehen, das hier vor-

handene Gewebe besteht aus Fasern mit undeutlicher Struktur, die ein Netzwerk bilden; dasselbe erinnert durch seine Anordnung an Blutkapillaren; die Maschen des Netzwerkes sind gefüllt von einer amorphen gelben Masse. Die Peripherie der Plaques bildet eine ziemlich breite Zone von in „glasiger Degeneration" des Protoplasmas begriffenen Leberzellen, deren Kerne gut erhalten sind. Charcot und Gombault waren die ersten, die behaupteten, daß es nach länger dauernder Gallenstauung zu einer Cirrhosierung der Leber — zur Cirrhose biliaire — komme. Als ursächliches Moment derselben — sowohl der gelben, nekrotischen Herde als der Bindegewebsneubildung, — nahmen sie die chemische Wirkung der ausgetretenen Galle an. Chambard beobachtete ähnliche nekrotische Herde im Leberparenchym. Auch er beschreibt ein im Zentrum gelegenes Netzwerk mit meist regelmäßigen, polygonalen Maschen, die nach ihm nicht nur von erhaltenen Blutkapillaren, sondern auch von den widerstandsfähigeren, der Zerstörung entgangenen Protoplasmaschalen der Leberzellen herrühren sollen. Foà und Salvioli, die ähnliche nekrotische Herde in der Leber beschreiben, lassen die von Charcot aufgestellte Theorie von dem Zustandekommen der „Cirrhose biliaire" nur insoweit gelten, als die Galle nur die nekrotischen Herde erzeuge, für die Neubildung des Bindegewebes machen sie die nekrotischen Herde verantwortlich, durch deren Reiz als Fremdkörper es in ihrer Umgebung zu einer reaktiven Entzündung mit konsekutiver Bindegewebswucherung kommen soll. Belousow beobachtete ebenfalls nach Unterbindung des Ductus choledochus bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden in der Leber graugelbe Herde von Stecknadelspitz- bis Linsengröße. Dieselben traten bereits 8 Stunden nach Anlegung der Ligatur auf, nahmen bis zum 6. Tag an Zahl und Größe zu, waren vom 10. Tag an nur mehr spärlich und vom 18. Tag an überhaupt nicht mehr vorhanden. Das im Zentrum dieser Herde enthaltene Netzwerk bestand teils aus ganz regelmäßigen, polygonalen, teils aus ganz unregelmässigen Maschen. In denselben liegen degenerierte, stark mit Galle tingierte

Leberzellen, von denen manche stark vergrößert, wie aufgeblasen erscheinen. Nach 1—2 Tagen hatten die meisten Zellen ihren Kern verloren und noch etwas später waren von den Leberzellen überhaupt nur mehr glänzende Schollen zu sehen. Beloussow wies durch Injektionversuche nach, daß die nekrotischen Herde außer Zusammenhang mit den Blutgefässen stehen, er glaubt daß sie teils durch Berstung von Gallenkapillaren, teils durch den Druck der gestauten Galle entstehen. Auch Beloussow vindiciert wie Foà und Salvioli den nekrotischen Herden die Ursache für die Bindegewebswucherung: in der Umgebung dieser Herde soll sich eine reaktive Entzündung mit Zellinfiltration und Bindegewebsneubildung entwickeln. Während diese Veränderungen alle nach Tierexperimenten beschrieben wurden, beschreibt Ianowski das fast konstante Vorkommen von Nekrosen in menschlichen Lebern im Anschluß des Verschlußes der großen Gallengänge durch Stein- oder Geschwulstbildungen. Er beschreibt dieselben als bald kleine, gelegentlich selbst nur 10—20 Zellen umfassende, bald ein Viertel, bald die Hälfte, bald die ganze Größe des Acinus einnehmende und selbst dessen Größe übertreffende Partien. Dieselben sind gewöhnlich gelb gefärbt und liegen im allgemeinen an der Peripherie des Acinus. Die nekrotischen Herde sind wenig scharf gegen die Umgebung abgegrenzt, öfter laufen auch nekrotische Fortsätze zackenförmig zwischen die gesunden Teile hinein. Um die Herde herum, öfters auch innerhalb derselben besteht kleinzellige Infiltration. Beim Anstossen solcher nekrotischer Herde an das interlobuläre Bindegewebe ist auch dieses von Rundzellen infiltriert. In der Umgebung dieser Herde will Ianowski vielfach Kapillarhyperämie beobachtet haben. In der Nähe solcher Herde läßt sich eine beginnende Bindegewebsneubildung konstatieren, für die auch nach Ianowski die nekrotischen Herde das formative Agens abgeben. Bezüglich der Entstehung des letzteren hat Ianowski folgende Anschauung: Infolge des in den Gallenkapillaren durch die Gallenstauung herrschenden Drucks trete die Galle aus den Kapillaren aus und verursache eine Kompression der Blut-

kapillaren; dadurch entstände Anämie des gedrückten Bezirks und infolge der schädlichen Einwirkung der ausgetretenen Galle komme es in der Folge zu Nekrosen.

Einem eingehenden Studium unterzog Sauerhering den Bau der in der Leber bei Stauungsikterus auftretenden Nekrosen. Dieselben, die bei mikroskopischer Betrachtung sich als dunkelschwarze Punkte und Flächen präsentieren, und die Stecknadelkopf- bis Linsengröße haben können, erweisen sich teils als rundliche, teils ovale Gebilde mit ziemlich scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung. An diesen Plaques läßt sich eine centrale dunkle, pigmentreiche und eine periphere hellere Schicht unterscheiden; das Zentrum besteht aus einem ähnlichen wie bereits von anderen Autoren angegebenen Netzwerk; in dessen Maschen kann man neben Gebilden, die Form und Anordnung der Leberzellen aufweisen, alle Stadien des Zerfalls der Leberzellen bis zum Restieren von Pigmentkörnern und -Klumpen konstatieren. Die Balken des Netzwerkes betrachtet Sauerhering als erhalten gebliebene Blutkapillaren. Gegen die Peripherie der Herde zu beginnt eine plötzliche Abnahme der im Zentrum so lebhaften Pigmentierung und das Auftreten zahlreicher Kerne, die ihrer Form nach Leberzellen, Leukocyten und Zellen des Stützgewebes angehören. Die Leberzellen sind hier in verschiedenen Degenerationsformen anzutreffen, teils lassen sie nur noch gut ihre Konturen erkennen, teils enthalten sie einen mehr oder minder veränderten Kern. Sauerhering beschreibt eigentümliche große Zellen an der peripheren Zone der Plaques: dieselben sind von ovaler Form, ihre Kerne sind oft gut erhalten, das Protoplasma enthält ein eigenartiges vom Zentrum nach der Peripherie ziehendes, mit dem Kern scheinbar in Verbindung stehendes Netzwerk. Am äußeren Ende der Peripherie der Herde findet der Übergang der degenerierten zu normalen Zellen meist ganz plötzlich und unvermittelt statt. Eine kapilläre Hyperämie in der Umgebung dieser nekrotischen Herde findet sich niemals. Um diejenigen nekrotischen Herde, die an das interlobuläre Bindegewebe anstoßen, beginnen von dem letzteren ausgehende Züge spindelzelligen

Bindegewebes herumzuziehen, das mit dem Alter der Herde zunimmt und dieselben von dem angrenzenden Leberparenchym vollständig abschließen kann. Da, wo diese Herde nicht an das interlobuläre Bindegewebe anstoßen, sieht man ebenfalls von diesem ausgehende, schmälere oder breitere Streifen von Bindegewebe zwischen den Leberzellbalken hindurch zu diesen Herden abgehen. Sauerhering ist der Ansicht, daß die nekrotischen Herde durch die in dieselben selbst eindringenden Bindegewebszüge substituiert werden. Über die Entstehung der Nekrosen selbst und ihre Beziehungen zu Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes bildet sich Sauerheing kein eigenes Urteil.

Die Entstehung der Nekrosen wurde klargelegt durch die schon mehrfach angezogenen Untersuchungen Eppingers. Derselbe hat bewiesen, daß der Übergang der Galle in die Lymphe erfolgt durch Ruptur der Gallenkapillaren. Bei Zerreißung nur der intercellulären Gallenkapillaren werden die an dieselben angrenzenden Leberzellen zunächst nur von einander abgedrängt, weiterhin aber vollständig von einander losgelöst. Infolgedessen werden sie vollständig von Galle umspült und diese wirkt nun gleichsam verdauend auf die isolierten Leberzellen: dieselben werden nekrotisiert. Daraus entstehen die bei Gallenstauung in der Leber häufig anzutreffenden winzigen, nur mehrere Zellen umfassenden Nekrosen. Bei Zerreißung der im Leberzellbalken verlaufenden Gallenkapillaren durch die gestaute Galle kommt es zu einer Auseinandersprengung der Leberzellbalken, und die aus ihrem Verbande losgelösten Leberzellgruppen verfallen ebenfalls der zerstörenden Einwirkung der sie umspülenden Galle. Durch Einschmelzen von einzelnen Leberzellbalken kommt es zu kleineren Nekrosen im Acinus; wenn aber mehrere Zerreißungen von trabekulären Gallenkapillaren dicht nebeneinander auftreten, so kommt es zur Ausbildung größerer nekrotischen Herde im Acinus, die auch schließlich die ganze Größe des Acinus selbst einnehmen können.

Was das Bindegewebe betrifft, so konnte Eppinger, der auch Fälle mit länger bestandener Stauung untersuchte,

keinerlei Wucherungsvorgänge an demselben beobachten; er glaubte vielmehr, daß der Zustand, der sich nach länger dauernder Stauung an der Leber entwickelt, die Verkleinerung des Organs, nicht auf cirrhotischen Vorgängen beruht, sondern darauf, daß nach Resorption der nekrotischen Herde das interstitielle bezw. interlobuläre Gewebe kollabiert und daß es so zu einer Verbreiterung der interlobulären Septa und zu einer Verdichtung der Bindegewebsmassen kommt. Der ganze Vorgang beruht also nach Eppinger auf einer einfachen ikterischen Atrophie der Leberzellen. Ob die Verhältnisse so einfach liegen, scheint doch sehr fraglich zu sein.

Der Vollständigkeit halber wollen wir noch die Anschauung Jagić's über die bei andauernder Gallenstauung in der Leber auftretenden Veränderungen wiedergeben. Derselbe leugnet das Auftreten von Nekrosen. Er hat dieselben weder an menschlichen Lebern noch bei Tieren nach Unterbindung des Ductus choledochus finden können. Dagegen hat er beobachtet, daß die in der Nähe der auch von ihm konstatierten Zerreißungen von Gallenkapillaren befindlichen Leberzellen atrophisch werden; er führt diese Atrophie zurück auf den Druck der ausgetretenen Galle. Durch diese Atrophie der Leberzellen, die entsprechend der Zerreißung der Gallenkapillaren hauptsächlich an der Peripherie des Läppchens vorhanden sei, sei ein Wachstumshindernis für das interlobuläre Bindegewebe beseitigt und sei für dessen Wucherung Raum geschaffen. Es erscheint jedoch sehr fraglich, ob die ausgetretene Galle sich nur auf mechanische Insulte der Leberzellen beschränkt.

Wenn durch die vorliegenden Arbeiten auch nicht der eigentliche Grund für die cirrhoseähnlichen Veränderungen in der Leber bei längerdauernder Gallenstauung erbracht worden ist, so ist durch dieselben doch der Nachweis geliefert, daß diese Veränderungen abhängig sind von parenchymatösen Degenerationen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Kretz für die gütige Überweisung dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Afanassiew, Zeischr. f. klin. Medizin VI., 1883.
2. Beloussow, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1881.
3. Browicz, Anzeiger der Akad. d. Wissensch. in Krakau 1897, 98, 99 und 1901.
4. Bürker, Arch. f. d. gesamte Physiol. 83, 1901.
5. Eppinger, Ziegl. Beitr. 31, 1902.
6. Eppinger, Ziegl. Beitr. 33, 1903.
7. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten 1858.
8. Fleischl, Von der Lymphe und den Lymphgef. der Leber, Verhandl. der sächs. Akad. d. Wissensch. 1874.
9. v. Frey, Verh. des Kongr. für innere Medizin 1892.
10. Gerhardt, Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin 1897.
11. Gerhardt, Zur Pathogen. des Ikterus, Münch. med. Wochenschrift 1905.
12. Gilbert u. Dominici, Nach einem Referat in der Wien. Med. Wochenschr. 1894.
13. Jagić, Ziegl. Beitr. 1903.
14. Janowski, Ziegl. Beitr. 11, 1892.
15. Joannovicz, Zeitschr. f. Heilkunde, 1904.
16. Kretz, Ergeb. der allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie d. Menschen u. d. Tiere 1902.
17. Leyden, Beiträge zur Pathologie d. Ikterus, 1866.
18. Minkowski u. Naunyn, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XXI.
19. Nauwerk, Münch. med. Wochensch. 1897.
20. Popoff, Virch. Arch. 81.
21. Szubinski, Ziegl. Beitr. 26, 1899.
22. Stadelmann, Der Ikterus, 1891.
23. Sauerhering, Virch. Arch. 137, 1894.
24. Virchow, Virch. Arch. 31.
25. Wyss, Arch. f. Heilkunde VIII.

Lebenslauf.

Ich, Hans Dörfler, bayerischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 4. Februar 1886 zu Seigendorf (Bez.-Amt Bamberg I) als Sohn des Oekonomen Friedrich Dörfler und wohne z. Z. in Fürth.

Nach Besuch der Volksschule in Seigendorf und des neuen Gymnasiums in Bamberg erwarb ich mir Juli 1906 das Reifezeugnis an diesem Gymnasium.

Hierauf besuchte ich das Lyceum in Bamberg 2, die Universitäten Würzburg 5, Erlangen 1, Würzburg 2 Semester. Die ärztliche Prüfung habe ich an der Universität Würzburg am 18. Dezember 1911 bestanden.

Hierauf war ich vom 15. Januar 1912 bis 1. Juli 1912 an der inneren Abteilung des allgemeinen Krankenhauses zu Bamberg als Medizinalpraktikant tätig, seit 1. Juli d. J. an der Lungenheilstätte Fürth i. B.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Kretz verfaßt.

Fürth i. B., 4. XII. 12.

Hans Dörfler.